

PCT/JP00/07694  
09/869103  
01.11.00

JP 00/7694 日本国特許庁

4

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

REC'D 22 DEC 2000

WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出願年月日

Date of Application:

2000年 6月15日

出願番号

Application Number:

特願2000-180473

出願人

Applicant (s):

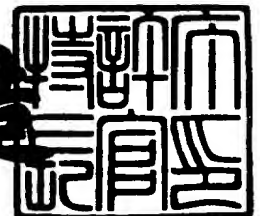
大正製薬株式会社

PRIORITY  
DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年12月 8日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3101529

【書類名】 特許願

【整理番号】 J83324A1

【提出日】 平成12年 6月15日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07C215/00

【発明の名称】 20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸産生阻害剤

【請求項の数】 6

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社  
内

【氏名】 佐藤 正和

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社  
内

【氏名】 宮田 則之

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社  
内

【氏名】 石井 孝明

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社  
内

【氏名】 小林 結子

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社  
内

【氏名】 天田 英明

【特許出願人】

【識別番号】 000002819

【氏名又は名称】 大正製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100074114

【弁理士】

【氏名又は名称】 北川 富造

【復代理人】

【識別番号】 100064908

【弁理士】

【氏名又は名称】 志賀 正武

【選任した復代理人】

【識別番号】 100108578

【弁理士】

【氏名又は名称】 高橋 詔男

【選任した復代理人】

【識別番号】 100089037

【弁理士】

【氏名又は名称】 渡邊 隆

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008707

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9703058

【ブルーフの要否】 要

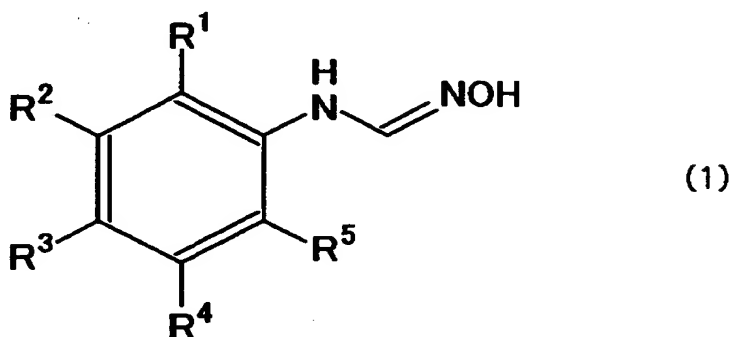
【書類名】 明細書

【発明の名称】 20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸産生阻害剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一般式(1)

【化1】



(式中、 $R^1 \sim R^5$ は、少なくとも1つが、炭素数1～6個のシアノアルキルチオ基；炭素原子数1～6個の2-ヒドロキシアルキルスルホニル基；ピペリジノ基；ピリミジニル基；1個以上の水素原子が炭素原子数1～4個のアルキル基で置換されたピリミジニル基；モルホリノ基；フタルイミドイル基；1個以上の水素原子が炭素原子がハロゲン原子で置換されたフタルイミドイル基；1個以上の水素原子が炭素原子数1～6個のアルキル基で置換された2, 4-ジオキソピペリジニル基；炭素原子数3～10個のN-アルキルアルカノイルアミノ基；ベンズアミド基；フェニルスルホニルアミド基；1個以上の水素原子が炭素原子数1～4個のアルキル基で置換されたフェニルスルホニルアミド基；メチルアミノスルホニルメチル基；チエノピリジルチオ基；1個以上の水素原子が炭素原子数1～4個のアルキル基で置換されたチエノピリジルチオ基；ベンゾチアゾリルチオ基；1個以上の水素原子がハロゲン原子で置換されたベンゾチアゾリルチオ基；チアジアゾリル基； $\alpha$ -シアノベンジル基；1個以上の水素原子がハロゲン原子で置換された $\alpha$ -シアノベンジル基；ビフェニル基；フェニル基；4-シアノフェニル基；ベンジル基；1個以上の水素原子が5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキサミジル基で置換されたベンジル基；炭素原子数10～16個の2-(4-ジアルキルアミノフェニル)ビニル基；2-(4-メトキシフェニル)ビニル基；置換基を

ニル基、ピリジル基、またはチアゾリル基のいずれかであって、その基の環上の少なくとも1つの水素原子が、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基によって置換されていることを特徴とする請求項1記載の4-ヒドロキシホルムアミジノフェノール誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項4】 前記 $R^1$ がアリールアミノ基、ピペリジル基、ピロリジニル基、または2,6-プリンジオン-7-イル基のいずれかであって、その基上の窒素原子に結合している水素原子のうち少なくとも1つが、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基によって置換されていることを特徴とする請求項1記載の4-ヒドロキシホルムアミジノフェノール誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項5】 請求項1乃至4のいずれかに記載の4-ヒドロキシホルムアミジノフェノール誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬

【請求項6】 請求項1乃至4のいずれかに記載の4-ヒドロキシホルムアミジノフェノール誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸産生阻害剤。

【請求項7】 請求項1乃至4のいずれかに記載の4-ヒドロキシホルムアミジノフェノール誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする腎疾患、脳血管疾患又は循環器疾患治療薬。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

##### 【発明の属する技術分野】

本発明はアラキドン酸から20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸(20-HETE)の産生を阻害する4-ヒドロキシホルムアミジノフェノール誘導体及びその医薬としての使用に関する。

##### 【0002】

##### 【従来の技術】

アラキドン酸から産生される生理活性物質として従来シクロオキシゲナーゼによって産生されるプロスタグランジン類及びリポキシゲナーゼによって産生されるリポキシゲナーゼ類が広く知られているが、近年チトクローム $p450$ 属に属

する酵素によってアラキドン酸から産生される20-HETEが生体内で多彩な働きをしていることが明らかとされつつある(J.Vascular Research, 第32巻, 第79頁(1995))。これまでに20-HETEは腎臓、脳血管等の主要臓器において微小血管を収縮又は拡張させることや細胞増殖を惹起することが明らかにされており、生体内で重要な生理作用を演じていると共に各種腎疾患、脳血管疾患、循環器疾患等の病態に深く関与していることが示唆されている(J.Vascular Research, 第32巻, 第79頁(1995)、Am.J.Physiol., 第277巻, R607頁(1999)等)。

## 【0003】

## 【発明が解決しようとする課題】

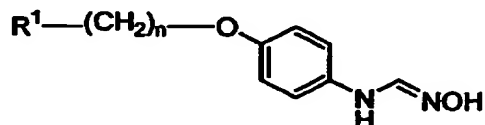
本発明は20-HETEの産生を阻害し、20-HETEが関連する疾患を治療することの可能な薬剤を提供することを目的としている。

## 【0004】

## 【課題を解決するための手段】

本発明者らは前記課題を解決する目的で鋭意探索研究した結果、ある種の4-ヒドロキシホルムアミジノフェノール誘導体が20-HETEの産生を阻害することを見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明は、下記式：

## 【化2】



(式中、nは1～6のうちの任意の整数であり；R<sup>1</sup>はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル基、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルコキシ基、ジ-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、ジ-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルアミノ-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルチオ基、C<sub>2</sub>～C<sub>10</sub>アルケニル基、ジ-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルアミノ-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基、アリール基、アリールアミノ基、アリールチオ基、アリールオキシ基、フリル基、オキセタニル基、オキシラニル基、ジオキシラニル基、オキサニル基、ジオキサニル基、ベンゾジオキサニル基、ピペリジル基、ピペリジノ基、ピリジル基、ピリジルチオ基、ピロリジノ基、ピロリドン-1-イル基、ピロリジニル基、キノリル基、ピロリル基、チエ

ニル基、チアゾリル基、モルホリノ基、2, 6-プリンジオン-7-イル基、又は式： $R^{11}O(CH_2CH_2O)_m-$ （式中、 $m$ は1～3のうちの任意の整数であり、 $R^{11}$ は $C_1\sim C_4$ アルキル基を示す）で表される基を示す）で表される4-ヒドロキシホルムアミジノフェノール誘導体又はその製薬学的に許容される塩である。

## 【0005】

上記式で表される4-ヒドロキシホルムアミジノフェノール誘導体において、 $R^1$ がフェニル基であって、その基上の少なくとも1つの水素原子が、 $C_1\sim C_4$ アルキル基、 $C_1\sim C_4$ アルコキシ基、 $C_1\sim C_4$ アルコキシカルボニル基、 $C_1\sim C_4$ アルキルチオ基、アリール基、アリールオキシ基、フェネチル基、シアノ基またはハロゲン原子によって置換されていてもよい。

## 【0006】

上記式で表される4-ヒドロキシホルムアミジノフェノール誘導体において、 $R^1$ がアリールアミノ基、ジオキサニル基、ジオキサニル基、ピリジル基、またはチアゾリル基のいずれかであって、その基の環上の少なくとも1つの水素原子が、 $C_1\sim C_4$ アルキル基によって置換されていてもよい。

## 【0007】

上記式で表される4-ヒドロキシホルムアミジノフェノール誘導体において、 $R^1$ がアリールアミノ基、ピペリジル基、ピロリジニル基、または2, 6-プリンジオン-7-イル基のいずれかであって、その基上の窒素原子に結合している水素原子のうち少なくとも1つが、 $C_1\sim C_4$ アルキル基によって置換されていてもよい。

## 【0008】

上記の4-ヒドロキシホルムアミジノフェノール誘導体またはその製薬学的に許容される塩は、それらを有効成分とする医薬として使用することが好ましく、具体的には、20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸（20-HETE）産生阻害剤として、或いは、腎疾患、脳血管疾患又は循環器疾患治療薬として使用することが好ましい。

## 【0009】

本発明において使用される用語が以下に定義される。本発明において、「 $C_x \sim C_y$ 」とは、その後に続く基が  $x \sim y$  個の炭素原子を有することを示す。

## 【0010】

$C_1 \sim C_6$  アルコキシ基は、炭素原子を 1～6 個有する直鎖状又は分岐鎖状のアルコキシ基を指し、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ基が好ましい。例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基などが挙げられる。

## 【0011】

$C_3 \sim C_8$  シクロアルキル基は、炭素原子を 3～8 個有する環状アルキル基を示し、例えばシクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基などである。

## 【0012】

$C_3 \sim C_8$  シクロアルコキシ基は、炭素原子を 3～8 個有する環状アルキル基と 1 個のオキシ基 ( $-O-$ ) が複合した形態を有しており、例えばシクロプロピルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基などである。

## 【0013】

ジ- $C_1 \sim C_6$  アルキルアミノ基は、アミノ基 ( $-NH_2$ ) 上の 2 個の水素原子がそれぞれ炭素原子を 1～6 個有する直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基によって置換された形態を有するものである。好ましくはジ- $C_1 \sim C_4$  アルキルアミノ基であり、例えば N, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基などである。

## 【0014】

$C_1 \sim C_6$  アルコキシカルボニル基は、炭素原子を 1～6 個有する直鎖状又は分岐鎖状のアルコキシ基と、1 個のカルボニル基 ( $-CO-$ ) が複合した形態を有するものである。好ましくは  $C_1 \sim C_5$  アルコキシカルボニル基であり、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基などである。

## 【0015】

ジ- $C_1 \sim C_6$  アルキルアミノ- $C_1 \sim C_6$  アルコキシ基は、アミノ基 ( $-NH_2$ )



）上の2個の水素原子がそれぞれ炭素原子を1～6個有する直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基によって置換された形態のジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ基と、炭素原子を1～6個有する直鎖状又は分岐鎖状のアルコキシ基とが複合した形態を有するものである。好ましくはジ- $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ-エトキシ基であり、例えばN, N-ジメチルアミノエトキシ基、N, N-ジエチルアミノエトキシ基などである。

## 【0016】

$C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基は、炭素原子を1～6個有する直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基と1個のチオ基(—S—)が複合した形態を有しており、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基などである。

## 【0017】

$C_2 \sim C_{10}$ アルケニル基は、少なくとも1つの二重結合、並びに炭素原子を2～10個有する直鎖状又は分岐鎖状のアルケニル基を指し、例えば1, 5-ジメチル-4-ヘキセニル基などである。

## 【0018】

ジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ- $C_1 \sim C_6$ アルキル基は、アミノ基(—NH<sub>2</sub>)上の2個の水素原子がそれぞれ炭素原子を1～6個有する直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基によって置換されている形態のジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ基と、炭素原子を1～6個有する直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基とが複合した形態を有するものであり、例えば2-(N, N-ジメチルアミノ)-1, 1-ジメチルエチル基などである。

## 【0019】

アリール基は、フェニル基、ナフチル基などであり、好ましくはフェニル基である。

フェニル基は、その基上の少なくとも1つの水素原子が、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニル基、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ基、アリール基、アリールオキシ基、フェネチル基、シアノ基、またはハロゲン原子によって置換されていてもよい。

ここでの $C_1 \sim C_4$ アルキル基は、炭素原子を1～4個有する直鎖状又は分岐鎖

状のアルキル基であり、好ましくはメチル基である。 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基は、炭素原子を1～4個有する直鎖状又は分岐鎖状のアルコキシ基であり、好ましくはメトキシ基である。 $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニル基は、炭素原子を1～4個有する直鎖状又は分岐鎖状のアルコキシ基とカルボニル基( $-CO-$ )とが複合した形態を有するものであり、好ましくはメトキシカルボニル基である。 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ基は、炭素原子を1～4個有する直鎖状又は分岐鎖状のアルコキシ基と1個のチオ基( $-S-$ )とが複合した形態を有するもので、好ましくはメチルチオ基である。アリール基は、好ましくはフェニル基である。アリールオキシ基は、好ましくはフェノキシ基である。ハロゲン原子は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子であり、好ましくはフッ素原子、塩素原子、または臭素原子である。

## 【0020】

アリールアミノ基は、アミノ基( $-NH_2$ )の少なくとも1つの水素原子が、アリール基、好ましくはフェニル基によって置換された形態を有するもので、例えばN-フェニルアミノ基などである。

アリールアミノ基は、その基上の窒素原子に結合している水素原子、および環上の炭素原子に結合している水素原子の少なくとも1つが、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基によって置換されていてもよい。 $C_1 \sim C_4$ アルキル基は、炭素原子を1～4個有する直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基であり、好ましくはメチル基である。

このアリールアミノ基としては、特に、アミノ基( $-NH_2$ )の一方の水素原子がアリール基、好ましくは3-メチルフェニル基によって置換されており、他方の水素原子が $C_1 \sim C_4$ アルキル基、好ましくはエチル基によって置換された形態を有するものが好ましい。

## 【0021】

アリールチオ基は、アリール基と1個のチオ基( $-S-$ )が複合した形態を有しており、例えばフェニルチオ基、ナフチルチオ基などである。

アリールオキシ基は、アリール基と1個のオキシ基( $-O-$ )が複合した形態を有しており、例えばフェノキシ基、ナフトキシ基などである。

## 【0022】

フリル基は、2-フリル基、3-フリル基を含む。

オキセタニル基は、ヘテロ原子として酸素原子(O)を1個有する飽和四員環の形態を有するもので、2-オキセタニル基、3-オキセタニル基を含む。

オキシラニル基は、ヘテロ原子として酸素原子(O)を1個有する飽和五員環の形態を有するもので、2-オキシラニル基、3-オキシラニル基を含む。

ジオキシラニル基は、ヘテロ原子として酸素原子(O)を2個有する飽和五員環(ジオキシラン)、好ましくは1, 3-ジオキシランの環から水素を除いて誘導される1価の基を指す。ジオキシラニル基は、その基の環上の少なくとも1つの水素原子が、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基によって置換されていてもよく、例えば、2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキシラン-4-イル基などである。

#### 【0023】

オキサニル基は、ヘテロ原子として酸素原子(O)を1個有する飽和六員環の形態を有するもので、2-オキサニル基、3-オキサニル基、4-オキサニル基を含む。

ジオキサニル基は、ヘテロ原子として酸素原子(O)を2個有する飽和六員環(ジオキサン)、好ましくは、1, 3-ジオキサンの環から水素を除いて誘導される1価の基を指す。ジオキサニル基は、その基の環上の少なくとも1つの水素原子が、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基によって置換されていてもよく、例えば5, 5-ジメチル-1, 3-ジオキサン-2-イル基などである。

ベンゾジオキサニル基は、ベンゾジオキサン、好ましくは1, 4-ベンゾジオキサンの環から水素を除いて誘導される1価の基を指す。例えば、1, 4-ベンゾジオキサン-2-イル基などである。

#### 【0024】

ピペリジル基は、2-ピペリジル基、3-ピペリジル基、4-ピペリジル基を含む。またピペリジル基は、その基上の窒素原子に結合している水素原子が $C_1 \sim C_4$ アルキル基によって置換されていてもよく、好ましくは、N-メチル-ピペリジル基である。

ピペリジノ基は、ピペリジンの窒素原子上から水素原子を除いて誘導される1価の基を指す。

## 【0025】

ピリジル基は、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基を含む。またピリジル基は、その基の環上の少なくとも1つの水素原子が、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、好ましくはメチル基によって置換されていてもよく、例えば6-メチル-2-ピリジル基などが挙げられる。

ピリジルチオ基は、ピリジル基と1個のチオ基(-S-)が複合した形態を有しており、ピリジン-2-イルチオ基、ピリジン-3-イルチオ基、ピリジン-4-イルチオ基が含まれる。好ましくはピリジン-2-イルチオ基である。

## 【0026】

ピロリジノ基は、ピロリジンの窒素原子上から水素原子を除いて誘導される1価の基を指す。

ピロリドン-1-イル基は、2-ピロリドン-1-イル基、3-ピロリドン-1-イル基を含む。

ピロリジニル基は、2-ピロリジニル基、3-ピロリジニル基を含む。またピロリジニル基は、その基上の窒素原子に結合している水素原子が、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基によって置換されていてもよく、例えばN-メチル-2-ピロリジニル基などである。

## 【0027】

キノリル基は、2-キノリル基、3-キノリル基、4-キノリル基、5-キノリル基、6-キノリル基、7-キノリル基、8-キノリル基を含み、好ましくは2-キノリル基である。

ピロリル基は、1-ピロリル基、2-ピロリル基、3-ピロリル基を含み、好ましくは1-ピロリル基(N-ピロリル基)である。

チエニル基は、2-チエニル基、3-チエニル基を含む。

チアゾリル基は、2-チアゾリル基、4-チアゾリル基、5-チアゾリル基を含む。また、チアゾリル基は、その基の環上の少なくとも1つの水素原子が、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基によって置換されていてもよく、例えば4-メチル-5-チアゾリル基などである。

モルホリノ基は、モルホリンの窒素原子上から水素原子を除いて誘導される1

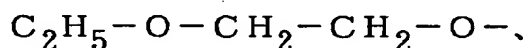
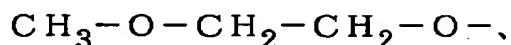
価の基を指す。

【0028】

2, 6-プリンジオン-7-イル基は、プリン環の2位と6位の炭素原子にそれぞれ1個の酸素原子(=O)が結合している2, 6-プリンジオンから誘導される1価の基で、7位の窒素原子から水素原子を除いて誘導される基を指す。2, 6-プリンジオン-7-イル基は、その基上の窒素原子に結合している水素原子のうち少なくとも1つが、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、好ましくはメチル基によって置換されていてもよい。例えば1, 3-ジメチル-2, 6-プリンジオン-7-イルなどである。

【0029】

上記式： $R^{11}O(CH_2CH_2O)_m-$ で表される基において、 $R^{11}$ は $C_1 \sim C_4$ アルキル基であり、炭素原子を1~4個有する直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基を指す。したがって、 $R^{11}O(CH_2CH_2O)_m-$ で表される基の例には、



【0030】

そして、上記した各種の基は、上記に挙げた置換された形態の他にも、その基上の少なくとも1つの水素原子が、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；ニトロ基；アミノ基；ヒドロキシル基；チオール基；ホルミル基；カルボキシル基；シアノ基；カルバモイル基；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基等のアルキル基；フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基、アントラニル基等のアリール基；ピロリル基、ピリジル基、チエニル基等の複素環基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基；アセチル基、ベンゾイル基等のアシル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等のアルコキシ基；メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基等のアルキルチオ基；等の非水素原子又は基によって置換されていてもよい。なお、これらの置換基中

の炭素原子数は、上記した x 又は y には含まれない。

【0031】

また、製薬学的に許容される塩とは、アルカリ金属類、アルカリ土類金属類、アンモニウム、アルキルアンモニウムなどとの塩、鉱酸又は有機酸との塩であり、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、アルミニウム塩、トリエチルアンモニウム塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、ぎ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、エチルコハク酸塩、ラクチン酸塩、グルコン酸塩、グルコヘプトン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、アジピン酸塩、システインとの塩、N-アセチルシステインとの塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、よう化水素酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、ピクリン酸塩、チオシアン酸塩、ウンデカン酸塩、アクリル酸ポリマーとの塩、カルボキシビニルポリマーとの塩などを挙げることができる。

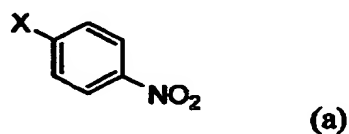
【0032】

【発明の実施の形態】

本発明化合物は、例えば以下に示す方法によって合成することができる。すなわち、

本発明の化合物は下記式 (a)

【化3】

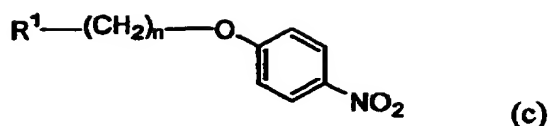


(式中 X はハロゲン原子を示す) で表される化合物と、下記式 (b)



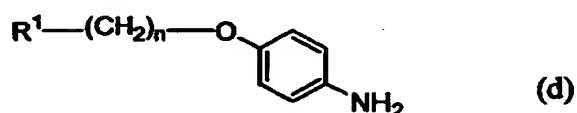
で表される化合物を塩基の存在下に反応させて下記式 (c)

## 【化4】



で示される化合物を得、芳香族ニトロ基を芳香族アミノ基に還元する一般的な方法を用いて、上記式(c)で示される化合物を下記式(d)

## 【化5】



で示される化合物に導いた後、触媒量の酸あるいはアミン類の鉱酸塩の存在下あるいは非存在下にオルト蟻酸エステル類と反応させて得られる生成物をヒドロキシルアミンで処理することによって合成することができる。

## 【0033】

本発明に係る化合物並びにその製薬学的に許容される塩は、経口又は非経口的に投与することができる。その投与剤型は錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、粉剤、トローチ剤、軟膏剤、クリーム剤、乳剤、懸濁剤、坐剤、注射剤などであり、いずれも慣用の製剤技術（例えば、第12改正日本薬局方に規定する方法）によって製造することができる。これらの投与剤型は、患者の症状、年齢及び治療の目的に応じて適宜選択することができる。各種剤型の製剤の製造においては、常用の賦形剤（例えば、結晶セルロース、デンプン、乳糖、マンニトールなど）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクなど）、崩壊剤（例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど）などを用いることができる。

## 【0034】

本発明に係る化合物並びにその製薬学的に許容される塩の投与量は、成人を治療する場合で1日1～2000mgであり、これを1日1回又は数回に分けて投与する。この投与量は、患者の年齢、体重及び症状によって適宜増減することができる。

【0035】

## 【発明の効果】

本発明に係る化合物並びにその製薬学的に許容される塩は20-HE TE 産生阻害作用を有し、ヒト及び動物における20-HE TE が関わる疾病、例えば各種腎疾患、脳血管疾患、各種循環器疾患治療薬として有用である。

【0036】

## 【実施例】

以下、実施例を挙げて本発明を更に詳しく説明する。

## 実施例1：

N-[4-(ピリジン-2-イルメトキシ)フェニル]-N'-ヒドロキシホルムアミジン(下記表2の化合物7)の合成

4-(ピリジン-2-イルメトキシ)アニリン(1.715g)とオルトギ酸エチル(2.613g)の混合物を100℃で14時間攪拌した後過剰のオルトギ酸エチルを留去した。残渣のメタノール溶液(20ml)にヒドロキシルアミンの1Mメタノール溶液(10ml)を加え室温で2.5日間攪拌した。溶媒留去後、得られた残渣にクロロホルムを加え、水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒留去した。得られた残渣を酢酸エチルで再結晶して無色粉末状の標題化合物を得た(0.524g)。

融点 159.5～161.0℃

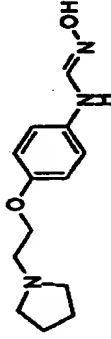
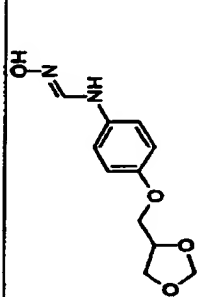
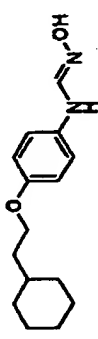
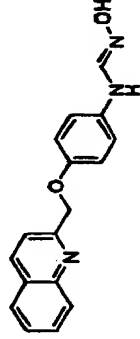
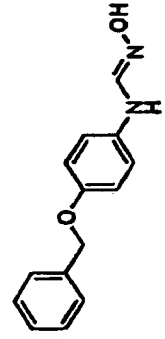
【0037】

各々対応する出発原料を用いて同様の反応操作を行い、表1～表17に示す化合物を合成した。

【0038】

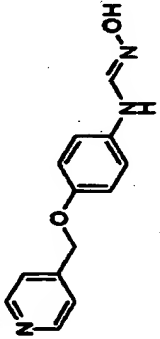
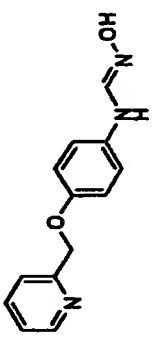
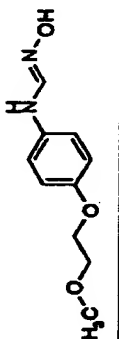
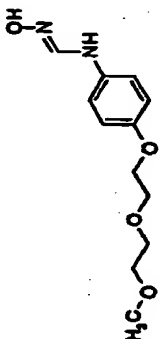
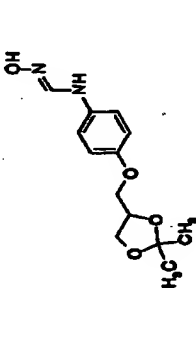


【表1】

化合物 番号	化合物構造式	mp	M+H (ESI)	M+H (APCI)	M-H (ESI)	M-H (APCI)	Rf値	TLC*	展開溶 媒	抑制率 (1 $\mu$ M)	IC50 (nM)
化合物1		113.5- 114.5	250		248		0.11	SiO2	AcOEt	88	
化合物2		157.5- 158								97.4	
化合物3		129.5- 133	263		261		0.23	SiO2	AcOEt	104	
化合物4		174.5- 175.5								98.5	5.3
化合物5		166.5- 167.0								84.5	3.3

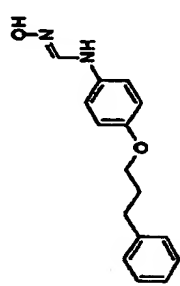
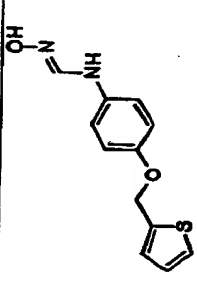
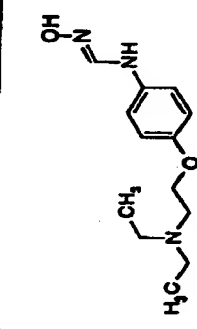
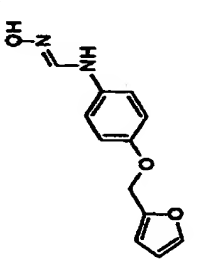
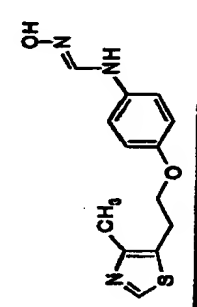
【0039】

【表 2】

化合物6		180- 180.5	244				0.12	SiO2	AcOEt	107	37.5
化合物7		159.5- 161	244				0.14	SiO2	AcOEt	101	23.1
化合物8										106.2	8.9
化合物9			255	253			0.18	SiO2	AcOEt	105	
化合物10			267	265			0.21	SiO2	AcOEt	103	

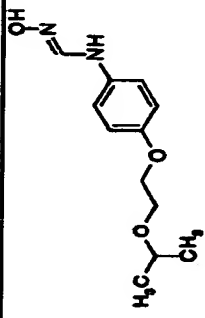
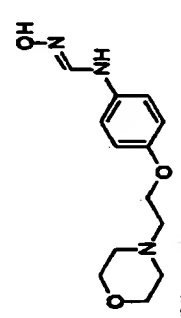
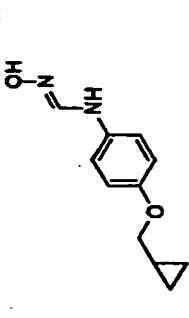
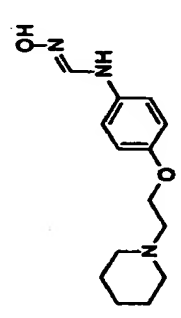
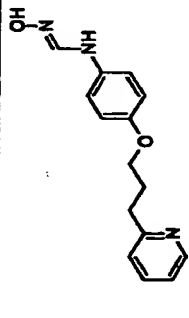
【0040】

【表3】

化合物 11							271		269		0.21	SiO <sub>2</sub>	AcOEt	100	
化合物 12						249					0.19	SiO <sub>2</sub>	AcOEt	91	
化合物 13						252			250		0.18	SiO <sub>2</sub>	AcOEt	89	
化合物 14						233					0.2	SiO <sub>2</sub>	AcOEt	97	
化合物 15						278			276		0.14	SiO <sub>2</sub>	AcOEt	105	

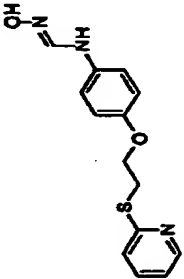
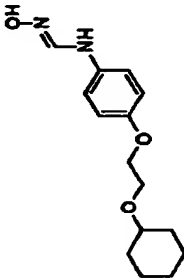
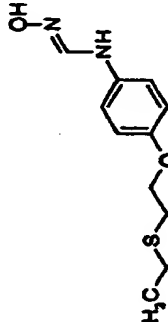
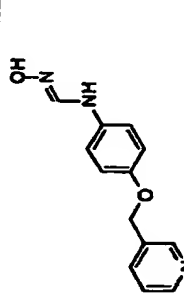
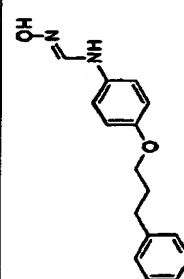
【0041】

【表4】

化合物 16			239		237		0.23	SiO2	AcOEt	106	
化合物 17			266		264		0.14	SiO2	AcOEt	107	
化合物 18			207				0.23	SiO2	AcOEt	102	
化合物 19			264		262		0.16	SiO2	AcOEt	98	
化合物 20			272		270		0.14	SiO2	AcOEt	103	

【0042】

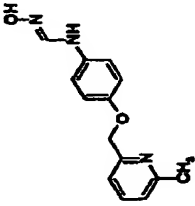
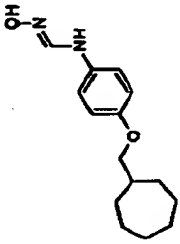
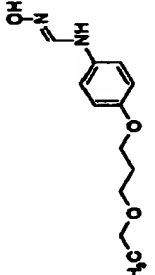
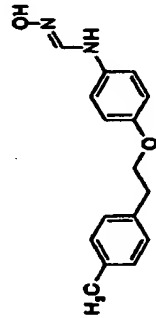
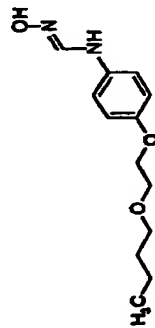
【表 5】

化合物 21		290		288		0.2	SiO2	AcOEt	102	
化合物 22		279		277		0.22	SiO2	AcOEt		
化合物 23		241		239		0.22	SiO2	AcOEt	106	
化合物 24		244				0.11	SiO2	AcOEt	106	
化合物 25		272		270		0.11	SiO2	AcOEt	105	

【0043】

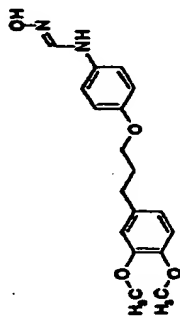
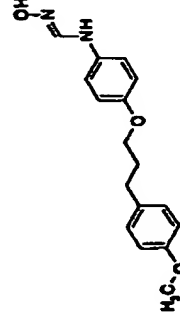
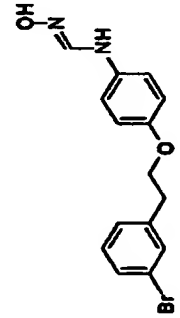
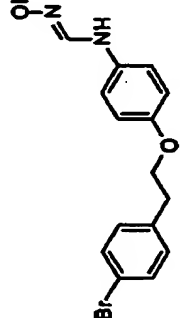
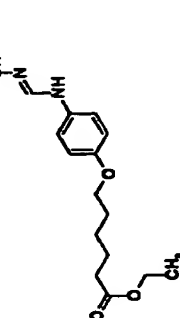


【表 7】

化合物 31		258						0.16	SiO <sub>2</sub>	AcOEt	105	
化合物 32		263	263	261	261	261	261	0.33	SiO <sub>2</sub> (NH)	AcOEt	113.7	
化合物 33		239	239	237	237	237	237	0.31	SiO <sub>2</sub> (NH)	AcOEt	110.4	
化合物 34			271	269	269	269	269	0.31	SiO <sub>2</sub> (NH)	AcOEt	100.5	
化合物 35			253	251	251	251	251	0.31	SiO <sub>2</sub> (NH)	AcOEt	115.3	

【0045】

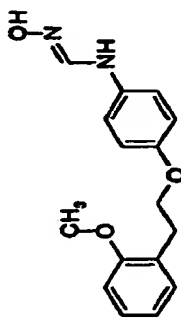
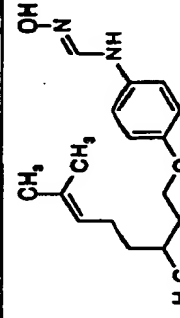
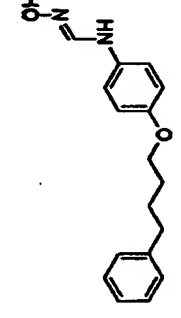
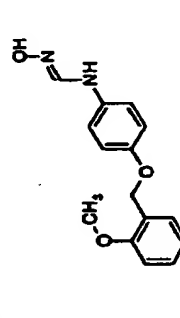
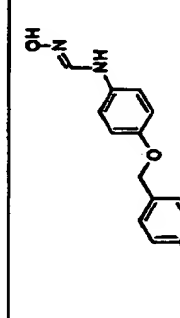
【表 8】

化合物 36		331	331	329	329	329	0.3	SiO2 (NH)	AcOEt	119.1	
化合物 37			301	299	299	299	0.3	SiO2 (NH)	AcOEt	117.7	
化合物 38			336	333	334	334	0.3	SiO2 (NH)	AcOEt	114.9	
化合物 39			336	334	334	334	0.3	SiO2 (NH)	AcOEt	107.4	
化合物 40			295	293	293	293	0.3	SiO2 (NH)	AcOEt	102.4	

【0046】

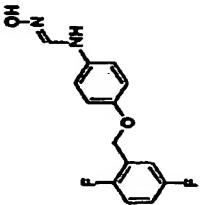
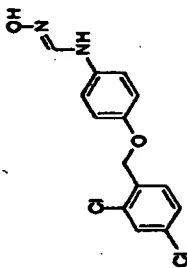
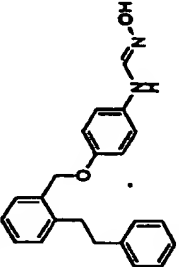
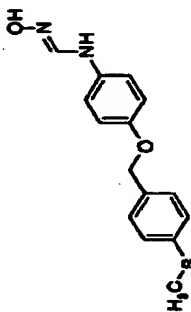
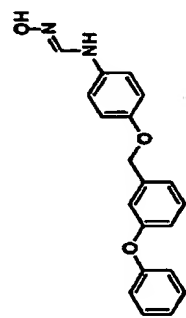


【表9】

化合物 41				287	285	285	285	0.27	SiO2 (NH)	AcOEt	105.4	
化合物 42				291	289	289	289	0.26	SiO2 (NH)	AcOEt	118.9	
化合物 43				285	283	283	283	0.27	SiO2 (NH)	AcOEt	116.0	
化合物 44				273				0.26	SiO2 (NH)	AcOEt	122.5	
化合物 45				257	255	255	255	0.26	SiO2 (NH)	AcOEt	116.2	

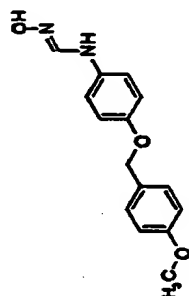
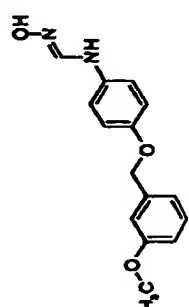
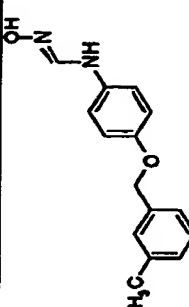
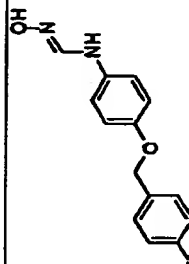
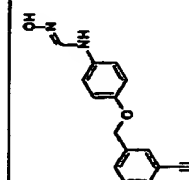
【0047】

【表 10】

化合物 46					279	277		0.27	SiO2 (NH)	AcOEt	117.3	
化合物 47				312	310	310	0.27	SiO2 (NH)	AcOEt	109.0		
化合物 48				347	345		0.27	SiO2 (NH)	AcOEt	105.2		
化合物 49		289	289				0.27	SiO2 (NH)	AcOEt	97.8		
化合物 50				335	333	333	0.27	SiO2 (NH)	AcOEt	96.2		

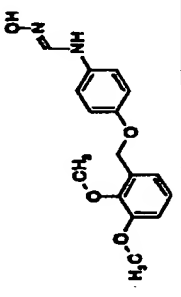
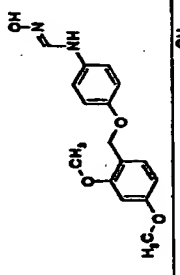
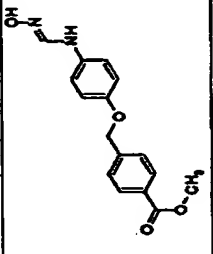
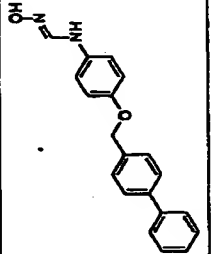
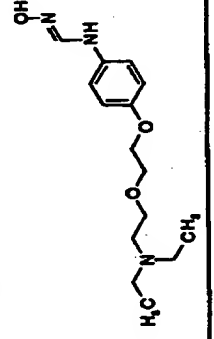
【0048】

【表 11】

化合物 51				273			271	0.31	SiO2 (NH)	AcOEt	105.5	
化合物 52				273			271	0.31	SiO2 (NH)	AcOEt	112.8	
化合物 53				257		255	255	0.31	SiO2 (NH)	AcOEt	113.4	
化合物 54		261		261		259		0.31	SiO2 (NH)	AcOEt	109.6	
化合物 55				268		266	266	0.26	SiO2 (NH)	AcOEt	124.3	

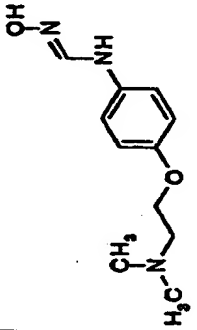
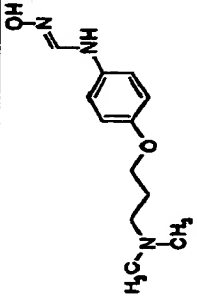
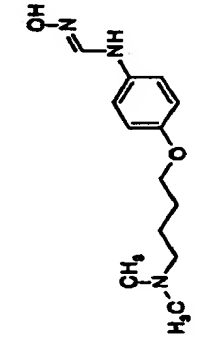
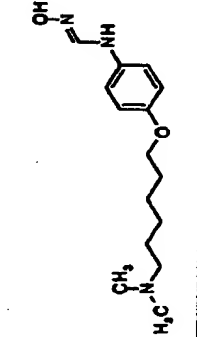
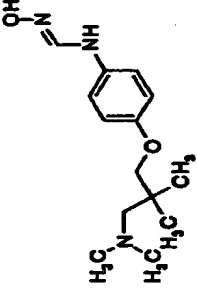
【0049】

【表12】

化合物 56		325	303		301	0.27	SiO2 (NH)	AcOEt	119.9	
化合物 57		303	303		301	0.29	SiO2 (NH)	AcOEt	111.6	
化合物 58		323	301	321	299	0.29	SiO2 (NH)	AcOEt	102.7	
化合物 59			319			0.29	SiO2 (NH)	AcOEt	99.3	
化合物 60		296	296	294	294	0.29	SiO2 (NH)	AcOEt	95.2	

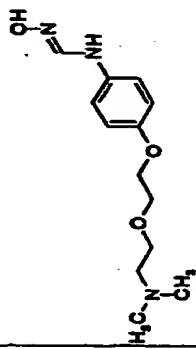
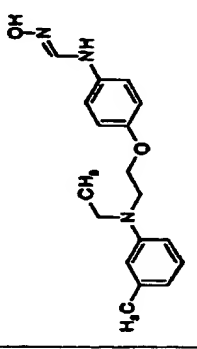
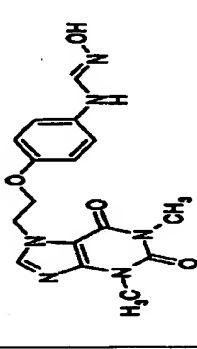
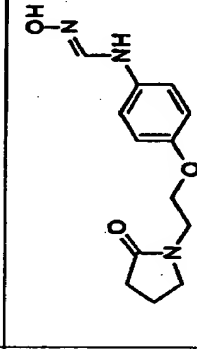
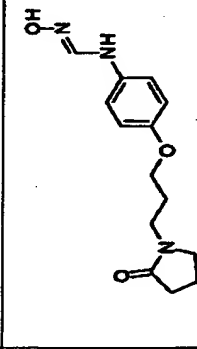
【0050】

【表 13】

化合物 61		224	224	222	222	222	0.31	SiO2 (NH)	AcOEt	102.3	
化合物 62		238	238	236			0.29	SiO2 (NH)	AcOEt	116.9	
化合物 63		252	252	250	250	250	0.29	SiO2 (NH)	AcOEt	117.4	
化合物 64		280	280	278	278	278	0.29	SiO2 (NH)	AcOEt	118.8	
化合物 65		266	266	264	264	264	0.32	SiO2 (NH)	AcOEt	118.3	

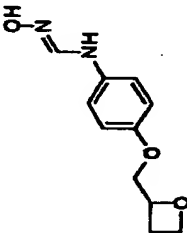
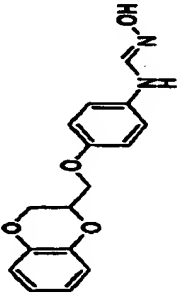
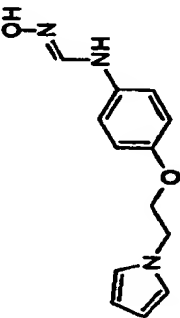
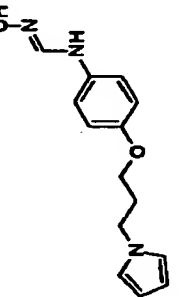
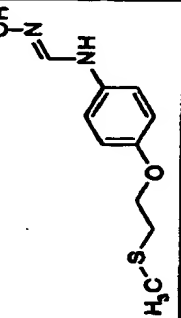
【0051】

【表 14】

化合物 66		268	268	266	266	266	0.29	SiO2 (NH)	AcOEt	114.9	
化合物 67		314	314	312	312	312	0.33	SiO2 (NH)	AcOEt	116.0	
化合物 68			359	357	357	357	0.29	SiO2 (NH)	AcOEt	73.7	
化合物 69		264	264	262	262	262	0.29	SiO2 (NH)	AcOEt	94.3	
化合物 70		278	278	276	276	276	0.29	SiO2 (NH)	AcOEt	103.0	

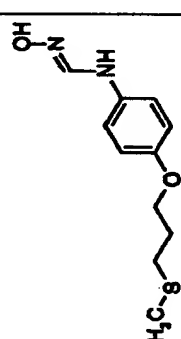
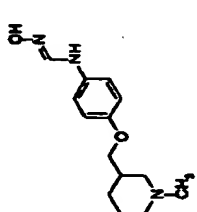
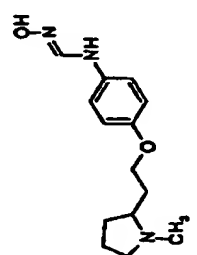
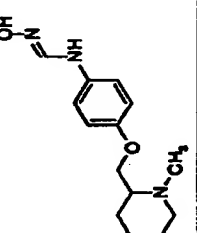
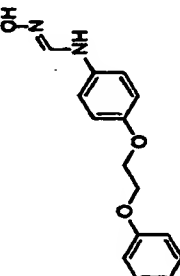
【0052】

【表 15】

化合物 71					223	221	221	221	0.31	SiO2 (NH)	AcOEt	113.2	
化合物 72					301	299	299	299	0.31	SiO2 (NH)	AcOEt	117.3	
化合物 73			246	246	246	244	244	244	0.31	SiO2 (NH)	AcOEt	122.4	
化合物 74			260	260	260	258	258	258	0.32	SiO2 (NH)	AcOEt	119.4	
化合物 75				227	225	225	225	0.32	SiO2 (NH)	AcOEt		120.2	

【0053】

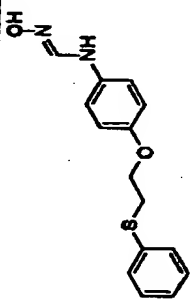
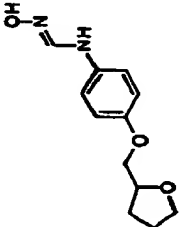
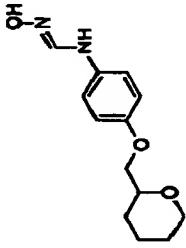
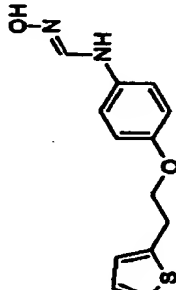
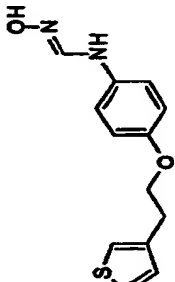
【表 16】

化合物 76		241	241	239	239	0.32	SiO2 (NH)	AcOEt	113.2	
化合物 77		264	264	262	262	0.31	SiO2 (NH)	AcOEt	103.7	
化合物 78		264	264	262	262	0.31	SiO2 (NH)	AcOEt	85.8	
化合物 79		264	264	262	262	0.33	SiO2 (NH)	AcOEt	102.8	
化合物 80			273	271	271	0.33	SiO2 (NH)	AcOEt	120.4	

【0054】



【表 17】

化合物 81		289	289	287	287	287	0.33	SiO2 (NH)	AcOEt	116.1	
化合物 82		237	237	235	235	235	0.31	SiO2 (NH)	AcOEt	118.6	
化合物 83		251	251	249	249	249	0.33	SiO2 (NH)	AcOEt	113.3	
化合物 84		263	263	261	261	261	0.33	SiO2 (NH)	AcOEt	121.6	
化合物 85		263	263	261	261	261	0.35	SiO2 (NH)	AcOEt	118.4	
* SiO2: Merck pre-coated plates Silica gel 60 F254, SiO2(NH): TLC7L-NH Fuji Silysia Chemical LTD.											

【0055】

## 試験例 [ラット腎ミクロソーム由来 20-HETE 産生酵素の阻害作用]

上記表 1～表 17 の化合物について、20-HETE 産生阻害作用を試験した。

本試験は J. Pharmacol. Exp. Ther., 第 268 巻, 第 474 頁 (1994) に記載の方法に準拠して行った。

1  $\mu$ M の被験薬を、50 mM の 3-モルホリノプロパンスルホン酸 (MOPS) (pH 7.4)、5 mM の塩化マグネシウム及び 1 mM のエチレンジアミンテトラアセティックアシド ジソディウムソルト (EDTA) を含む組成の緩衝液に加えた後、酵素源として自然発症高血圧ラット (オス, 6 週齢) の腎臓から調製したミクロソーム画分を、基質として [5,6,8,9,11,12,14,15] トリチウム-アラキドン酸 (アマシャム社製) 及び補酵素として NADPH (シグマ社製) を添加し 37 度で 1.5 時間反応させた。反応液にギ酸 (和光純薬製) を添加して反応を停止させた後、アセトニトリル (終濃度 50%) を加えて 1 時間 30 分室温で放置し ODS カラム (バイオシル C18, バイオラッド社製) を装着した放射性物質検出器付き高速液体クロマトグラフィー (ギルソン社製) により 20-HETE の産生量を測定した。

化合物無添加時の 20-HETE の産生量を 100% とし、化合物を添加した時の 20-HETE 産生量から、抑制率 (%) を算出した。その結果を表 1～表 17 に示す。

また、化合物無添加時の 20-HETE の産生量を 100% とし、化合物を添加した時の 20-HETE 産生が 50% 阻害される化合物濃度 ( $IC_{50}$  値) を算出した。その結果を表 1～2 に示す。

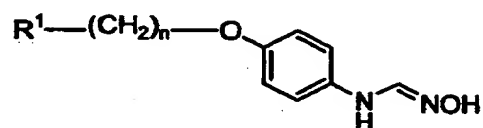
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 腎臓、脳血管等の主要臓器における微小血管収縮、拡張作用、細胞増殖惹起作用等に関与している 20-HETE の産生酵素を阻害する薬剤を提供すること。

【解決手段】 式：

【化1】



（式中、n は 1 ～ 6 のうちの任意の整数であり；R<sup>1</sup> は各種の鎖状、分岐状又は環状の置換基を示す）で表される 4-ヒドロキシホルムアミジノフェノール誘導体又はその製薬学的に許容される塩、並びにそれらを有効成分として含む医薬。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2000-180476
受付番号	50000748917
書類名	特許願
担当官	市川 勉 7644
作成日	平成12年 8月 7日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】	000002819
【住所又は居所】	東京都豊島区高田3丁目24番1号
【氏名又は名称】	大正製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】	100074114
【住所又は居所】	東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社 特許部
【氏名又は名称】	北川 富造

【復代理人】

【識別番号】	100064908
【住所又は居所】	東京都新宿区高田馬場3丁目23番3号 ORビル 志賀国際特許事務所
【氏名又は名称】	志賀 正武

【選任した復代理人】

【識別番号】	100108578
【住所又は居所】	東京都新宿区高田馬場3丁目23番3号 ORビル 志賀国際特許事務所
【氏名又は名称】	高橋 詔男

【選任した復代理人】

【識別番号】	100089037
【住所又は居所】	東京都新宿区高田馬場3丁目23番3号 ORビル 志賀国際特許事務所
【氏名又は名称】	渡邊 隆

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000002819]

1. 変更年月日	1990年 8月22日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都豊島区高田3丁目24番1号
氏 名	大正製薬株式会社

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**